

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/050667 A1

(51) 国際特許分類: C07F 9/50, 15/00, C07D 301/26, 303/40, 307/28, C07C 231/18, 233/47 // C07M 7:00

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015536

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 4 日 (04.12.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-354341 2002 年 12 月 5 日 (05.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後藤 充孝 (GOTO, Mitsutaka) [JP/JP]; 〒531-0076 大阪府 大阪市 北区大淀中 4 丁目 1 5-1 8-7 0 1 Osaka (JP). 山野 光久 (YAMANO, Mitsuhsa) [JP/JP]; 〒662-0035 兵庫県 西宮市 若松町 5-1 9-1 0 1 Hyogo (JP). 川口 信治 (KAWAGUCHI, Shinji) [JP/JP]; 〒661-0012 兵庫県 尼崎市 南塚口町 8 丁目 3 6-1-1 0 5 Hyogo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRANSITION METAL COMPLEX HAVING DIPHOSPHINE COMPLEX AS LIGAND

(54) 発明の名称: ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体

(57) Abstract: A transition metal complex having 2,2'-bis[bis(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl as a ligand. The presence of the transition metal complex in the reaction system of an asymmetric reaction system allows the preparation of an objective compound having an objective absolute configuration with improved efficiency.

(57) 要約: 不斉反応において、反応系内に存在させることにより目的とする絶対配置の目的化合物を効率的に得ることのできる、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体を提供する。

WO 2004/050667 A1

明細書

ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体

技術分野

- 5 本発明は種々の不斉合成反応に有用な触媒となり得る、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とした遷移金属錯体に関する。

背景技術

- 10 遷移金属に光学活性ホスフィンを配位させた触媒を用いる不斉還元、不斉異性化等において、光学活性ホスフィンとして 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(以下、BINAP と省略することもある)が汎用されているものの、基質の種類によっては反応性、立体選択性、触媒効率等の点で十分ではないため、種々の光学活性ホスフィンが製造され報告されている(例えば、Handbook of
15 Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds, VCH 出版社発行, 1993 年参照)。例えば、特開昭 61-63690 号公報には、2,2'-ビス(ジ(p-トルイル)ホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを配位子としたルテニウム錯体が炭素-炭素二重結合の不斉還元において有用であることが記載され、特開平 3-255090 号公報
20 を配位子としたルテニウム錯体がβ-ケトエステルの不斉還元において有用であることが記載されている。

しかしながら、これらの遷移金属触媒を用いる反応において、反応基質によっては光学選択が不十分である場合がある。

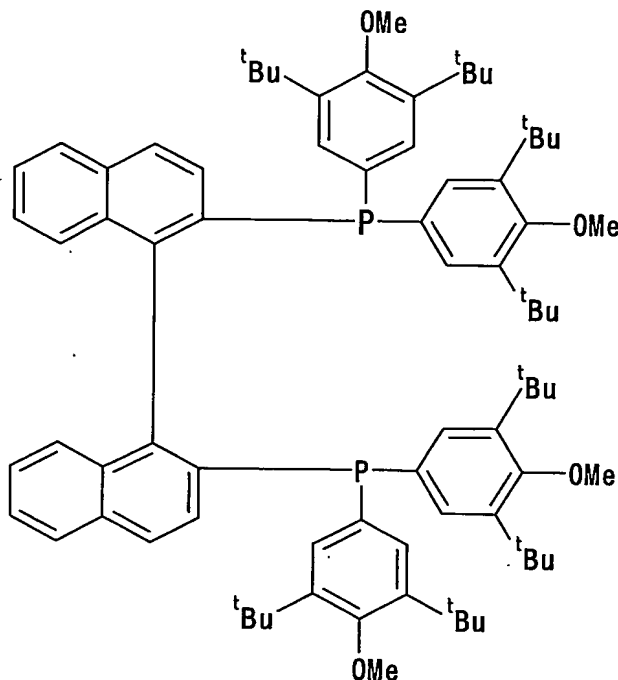
25

発明の開示

本発明は、種々の不斉合成反応において、反応基質の選択性および転化率に優れ、反応持続性のある新規な遷移金属錯体を提供する。

本発明者らは、下記の構造式で表される 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル

-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチル (以下、化合物(I)と略記する)



を配位子とする遷移金属錯体が不斉合成反応、特に不斉還元反応において、反応
5 基質の選択性および転化率に優れていることを見出し、これらに基づいて本発明
を完成するに至った。

すなわち本発明は、

〔1〕 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィ
ノ]-1,1'-ピナフチルを配位子とする遷移金属錯体、

10 〔2〕 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケルま
たは銅である前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

〔3〕 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウムまたはニッケ
ルである前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

〔4〕 遷移金属がロジウムである前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

15 〔5〕 遷移金属がルテニウムである前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

〔6〕 Ru(L)(AcO)_2 [L は 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェ
ニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチル、Ac はアセチルを示す。]で表される前記〔1〕

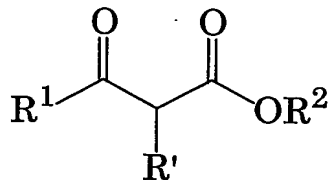
記載の遷移金属錯体、

〔7〕 $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2$ [L は 2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルを示す。] で表される前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

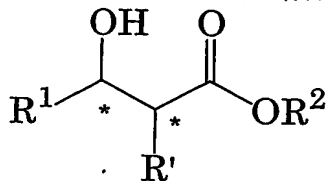
- 5 〔8〕 $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2(\text{dmf})_n$ [L は 2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、dmf は N,N-ジメチルホルムアミドを示す。] で表される前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

- 10 〔9〕 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{cod})]\text{OTf}$ [L は 2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、cod は 1, 5-シクロオクタジエン、Tf はトリフルオロメチルスルホニルを示す。] で表される前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

〔10〕式：

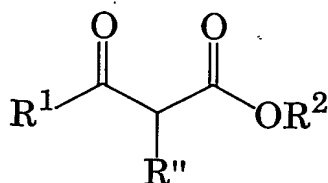


- 15 〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R' はハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体の存在下、還元反応を行うことを特徴とする、式：

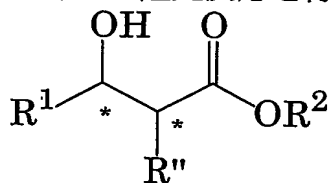


- 20 〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

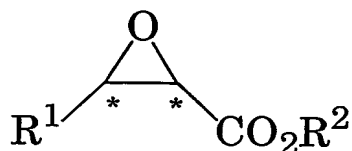
〔11〕式：



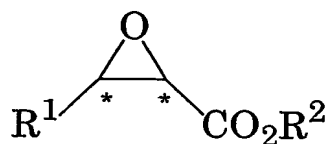
〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R'' は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を、遷移金属錯体の存在下、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ニトリル系溶媒、スルホキシド系溶媒およびアミド系溶媒から選ばれる溶媒中あるいはこれら二種以上の混合溶媒中で還元反応を行うことにより、式：



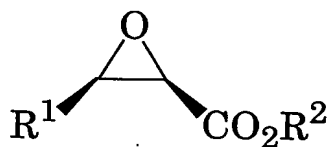
〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得、さらに無機塩基の存在下で環化反応を行うことを特徴とする式：



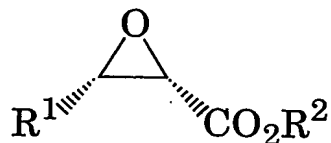
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法、〔12〕式：



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、*は不斉炭素の位置を示す。〕で表される化合物が



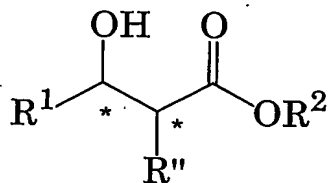
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕 または



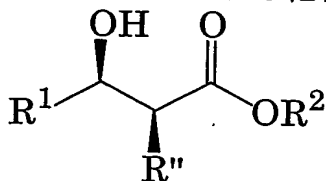
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される光学活性化合物である前記〔1

5 1〕記載の製造法、

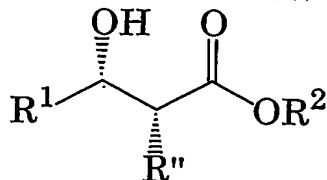
〔13〕式：



〔式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、R''は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を、*は不斉炭素の位置を示す。〕で表される化合物が、



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕 または、



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される光学活性化合物である前記〔1

1〕記載の製造法、

〔14〕R''が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である前記〔11〕記載の

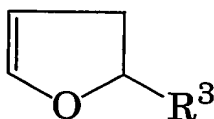
製造法、

〔15〕無機塩基がアルカリ金属の炭酸塩である前記〔11〕記載の製造法、

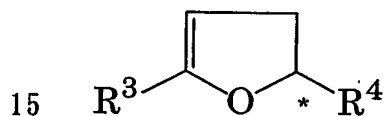
〔16〕還元反応を行う溶媒がアルコール系溶媒である前記〔11〕記載の製造法、

- 5 〔17〕遷移金属錯体が2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチルを配位子とする遷移金属錯体である前記〔11〕記載の製造法、

〔18〕式：



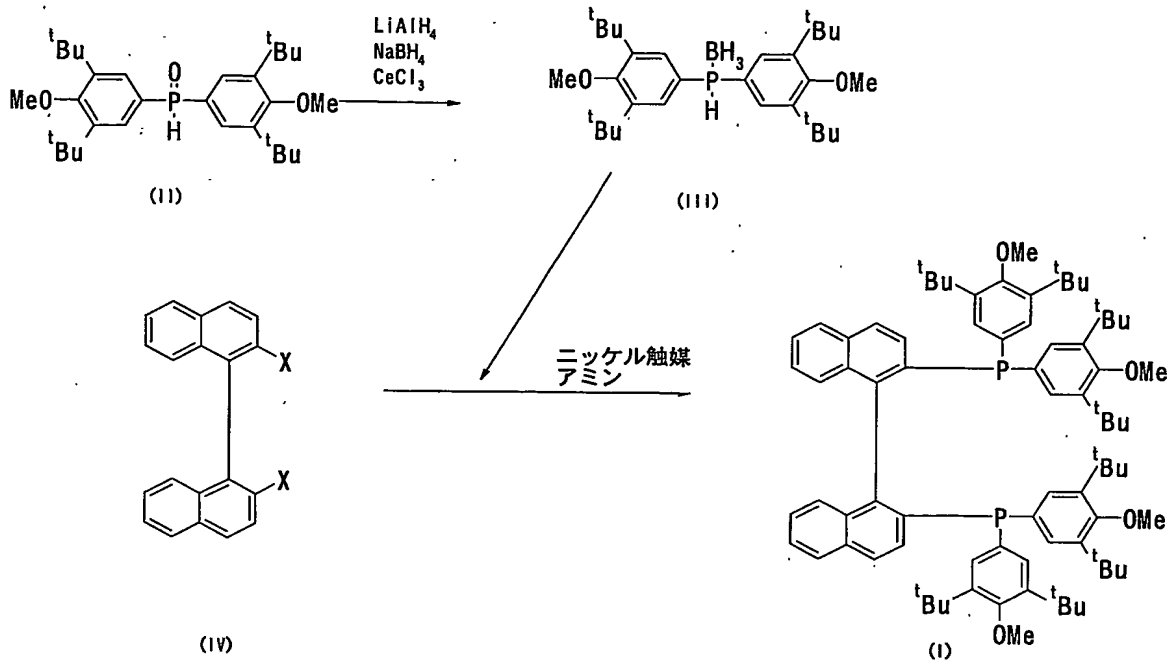
- 10 〔式中、R³は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。〕で表される化合物またはその塩を、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチルを配位子とする遷移金属錯体の存在下、式：R⁴-R' ' ' 〔式中、R⁴は置換基を有していてもよいフェニル、R' ' ' は脱離基を示す。〕で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式：



〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法等に関する。

化合物(I)は、(R)体、(S)体および(R)体と(S)体の混合物(両者の比率は限定しない)が含まれるが、光学活性体であるものが好ましい。

- 20 化合物(I)の製造法を以下に示す。



〔式中 X は臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニル等の脱離基を示す〕

化合物 (II) は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、33 巻、3690 5 頁、1968 年記載の方法に従って製造することができる。

化合物 (III) は、化合物 (II) を塩化セリウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化リチウムアルミニウムの存在下で反応させることで製造できる。

塩化セリウムの使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して約 1 ないし 6 モル、好ましくは約 3 ないし 5 モルである。

10 水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して約 2 ないし 10 モル、好ましくは約 3 ないし 5 モルである。

水素化リチウムアルミニウムの使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して約 0.25 ないし 5 モル、好ましくは約 1 ないし 3 モルである。

前記反応は、不活性な有機溶媒中で行うことができる。該有機溶媒としては、
15 炭化水素系溶媒 (例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、アミド系溶媒 (例、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど)、芳香族炭化水素系溶媒 (例、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンなど)、エーテル系溶媒 (例、ジイソプロピ

ルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、リン酸アミド系溶媒 (例、ヘキサメチルリン酸アミドなど) 等が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒はエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒などである。さらに好ましくはエーテル系溶媒 (例、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど) である。

該反応における反応温度は、約-20 ないし 50℃、好ましくは約-10 ないし 35℃である。該反応における反応時間は、約 1 ないし 48 時間、好ましくは約 1 ないし 20 時間である。

化合物 (IV) は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロンレターズ、31 巻、985 頁、1990 年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、58 巻、1945 頁、1993 年等に記載の方法に従って製造できる。このようにして得られる化合物 (IV) は、単離せずに反応混合物として、化合物 (III) との反応に用いてもよい。

化合物 (I) は、化合物 (III) と化合物 (IV) とを、アミンおよびニッケル触媒存在下、溶媒中で反応させることで製造できる。

用いられる「アミン」としては、例えば、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (略称: DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (略称: DBU)、テトラメチルエチレンジアミン、ジメチルアニリン、1,4-ジメチルピペラジン、1-メチルピペリジン、1-メチルピロリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、ジエチルアミンなどのアミン類が挙げられる。このうち好ましくは 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミンである。特に好ましくは、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンである。

用いられる「ニッケル触媒」としては、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィノ}$ C_{1-4} アルカン、 NiBr_2 、 NiCl_2 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィニルフェロセン}$ 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (トリフェニルホスフィン)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{テトラキストリフェニルホスフィ}$

ン、Ni・テトラキストリフェニルホスファイト、Ni・ジカルボニルビス（トリフェニル）ホスフィン、NiBr₂・ビス（トリフェニルホスフィン）、Ni・ビス（1,5-シクロオクタジエン）、Ni・ビス（シクロペンタジエニル）、Ni・ビス（エチルシクロペンタジエニル）、NiCl₂・ジメトキシエタン、Ni(BF₄)₂またはNi(PF₃)₄などが挙げられる。なかでも、NiCl₂・ビス（ジフェニル）ホスフィノ C₁₋₄アルカン、NiBr₂、NiCl₂、NiCl₂・ビス（ジフェニル）ホスフィニルフェロセン、NiCl₂・ビス（トリフェニルホスフィン）、Ni・テトラキストリフェニルホスフィン、Ni・テトラキストリフェニルホスファイトまたはNi・ジカルボニルビス（トリフェニル）ホスフィンなどが好ましい。とりわけ、NiCl₂・ビス（ジフェニル）ホスフィノ C₁₋₄アルカンなどが好ましく、特に NiCl₂・ビス（ジフェニル）ホスフィノエタンが好ましい。

化合物(III)の使用量は、化合物(IV)1モルに対して約2ないし5モル、好ましくは約2ないし3モルである。

アミンの使用量は、化合物(IV)1モルに対して約2ないし10モル、好ましくは約2ないし8モルである。

ニッケル触媒の使用量は、化合物(IV)1モルに対して約0.01ないし10モル、好ましくは約0.05ないし1モルである。

前記反応は、不活性な有機溶媒中で行うことができる。該有機溶媒としては、炭化水素系溶媒（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド系溶媒（例、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）、芳香族炭化水素系溶媒（例、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンなど）、脂肪族エステル系溶媒（例、酢酸エチル、酢酸 n-プロピル、酢酸 n-ブチルなど）、エーテル系溶媒（例、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素類など）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど）、ケトン系溶媒（例、アセトン、エチルメチルケトンなど）、スルホキシド系溶媒（例、ジメ

チルスルホキシドなど)、ニトリル系溶媒 (例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、リン酸アミド系溶媒 (例、ヘキサメチルリン酸アミドなど) 等が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒はアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、リン酸アミド系溶媒などである。

- 5 さらに好ましくはアミド系溶媒 (N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン) である。

該反応における反応温度は、約 30 ないし 180℃、好ましくは約 80 ないし 120℃である。該反応における反応時間は、約 1 ないし 240 時間、好ましくは約 24 ないし 168 時間である。

生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

本発明の遷移金属錯体における「遷移金属」とは、例えば、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケル、銅等が挙げられる。なかでもロジウム、ルテニウムが好ましい。

本発明の遷移金属錯体は、公知の方法に従って製造することができる。

例えば、ロジウム錯体を製造する場合、日本化学会編 (丸善)「第 4 版実験化学講座」第 18 巻、有機金属錯体、341~344 頁、1991 年に記載の方法に従い、化合物 (I) をビス (シクロオクタ-1,5-ジエン) ロジウム (I) テトラフルオロホウ酸塩と反応させることにより製造することができる。

ルテニウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 922 頁、1988 年に記載の方法に従い、化合物 (I) と $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_2$ とを、トルエン溶媒中トリエチルアミンの存在下、加熱還流することにより製造することができる。また、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 1208 頁、1989 年に記載の方法に従って、化合物 (I) と $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{I}_2]_2$ とを、塩化メチレンとエタノール中で加熱攪拌することにより製造することができる。

イリジウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・オルガノメタル・ケミス

トリー(J. Organomet. Chem.), 第 428 巻、213 頁、1992 年に記載の方法に従って、化合物(I)と $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ とを、テトラヒドロフラン中にて攪拌下に反応させることにより製造することができる。

- 5 パラジウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 第 113 巻、9887 頁、1991 年に記載の方法に従って、化合物(I)と π -アリルパラジウムクロリドを反応せしめることにより製造することができる。

- 10 ニッケル錯体を製造する場合、日本化学会編(丸善)「第 4 版実験化学講座」第 18 巻、有機金属錯体、376 頁(1991 年)に記載の方法に従って、化合物(I)と塩化ニッケルとを、溶媒存在下に、加熱、攪拌することにより製造することができる。

銅錯体を製造する場合、日本化学会編(丸善)「第 4 版実験化学講座」第 18 巻、有機金属錯体、444 頁(1991 年)に記載の方法に従って、化合物(I)と塩化銅(I)を反応せしめることにより製造する。

- 15 ロジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる(以下の遷移金属錯体の式中、L は本発明の化合物(I)、cod は 1,5-シクロオクタジエン、Tf はトリフルオロメチルスルホニル、nbd はノルボルナジエン、Ph はフェニル、Ac はアセチル、Et はエチル、dmf は N,N-ジメチルホルムアミド、en はエチレンジアミン、dpen は 1,2-ジフェニルエチレンジアミン、daipen は 1,1-ジ(4-アニシル)-2-イソプロピル-1,2-エチレンジアミン、n は 1 以上の数を示す)。

- 20 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{Cl}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{Br}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{I}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$ 、
25 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BPh}_4$

ルテニウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{RuCl}_2(\text{L})$ 、 $\text{RuBr}_2(\text{L})$ 、 $\text{RuI}_2(\text{L})$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})$ 、 $\text{Ru}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2(\text{L})$ 、 $[\text{NH}_2\text{Et}_2][\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 、 $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{L})](\text{NEt}_3)$ 、 $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2(\text{dmf})_n$ 、 $\text{Ru}(\text{L})(\text{methylallyl})_2$ 、

$[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{I}$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuBr}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuBr}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{benzene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuI}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
5 $[\text{RuI}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{benzene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuBr}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuI}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuI}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{OTf})_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BF}_4)_2$ 、
 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BPh}_4)_2$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]$
10 $[\text{OTf}]$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BPh}_4$ 、
 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})$
 $(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]$
 BF_4 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Br}]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Br}]$
 BF_4 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Br}]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Br}]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{Br}]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{I}]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{I}]$
15 BF_4 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{I}]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{I}]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})\text{I}]\text{BPh}_4$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{en})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dpen})$ 、
 $\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{daipen})$ 、 $\text{RuH}(\text{BH}_4)(\text{L})(\text{en})$ 、 $\text{RuH}(\text{BH}_4)(\text{L})(\text{daipen})$ 、 $\text{RuH}(\text{BH}_4)(\text{L})(\text{dpen})$

イリジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{Ir}(\text{L})\text{Cl}$ 、 $\text{Ir}(\text{L})\text{Br}$ 、 $\text{Ir}(\text{L})\text{I}$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]$
 ClO_4 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]$
20 BF_4 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$

パラジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{PdCl}_2(\text{L})$ 、 $\text{PdBr}_2(\text{L})$ 、 $\text{PdI}_2(\text{L})$ 、 $(\pi\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]$
 ClO_4 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BPh}_4$

ニッケル錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

25 $\text{NiCl}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiBr}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiI}_2(\text{L})$ 、 $(\pi\text{-allyl})\text{Ni}(\text{L})$

銅錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

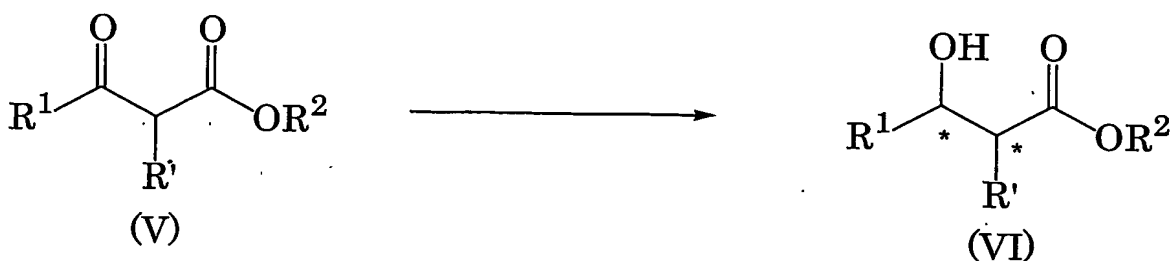
$\text{CuCl}(\text{L})$ 、 $\text{CuBr}(\text{L})$ 、 $\text{CuI}(\text{L})$ 、 $\text{CuH}(\text{L})$ 、 $\text{Cu}(\text{BH}_4)(\text{L})$ 、 $\text{Cu}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{L})$ 、 $\text{Cu}(\text{C}_5(\text{CH}_3)_5)(\text{L})$

本発明の遷移金属錯体のうち、特に好ましいものは、 $\text{Ru}(\text{L})(\text{AcO})_2$ 、 $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2$ 、

$\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2(\text{dmf})_n$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{cod})]\text{OTf}$ などである。

本発明の遷移金属錯体を還元反応、Heck 反応等に用いることにより、目的の立体を有する化合物の製造が可能である。以下、反応例を示す。

1. β -ケトエステルの不斉還元



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R' はハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]

10 化合物(V)を本発明の遷移金属錯体の存在下、水素化反応に付すことにより、光学活性化合物(VI)を得ることができる。

R^1 および R^2 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば、アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の C_{3-8} シクロアルキル）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール）、アラルキル（例、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等の C_{7-11} アラルキル）等があげられる。

20 R^1 および R^2 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の置換基としては、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-6} アルコキシ）、ホルミル、アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレ

- リル、ピバロイルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル)、アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル)、カルボキシル、N-モノ低級アルキルカルバモイル (例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイルなどの N-モノ C_{1-6} アルキル-カルバモイル)、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル (例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジイソプロピルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルなどの N,N-ジ C_{1-6} アルキル-カルバモイル)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) などが挙げられ、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 3 個を置換可能な位置に有していてもよい。
- 15 R^1 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」の複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種の 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基；2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、2-ピペラジニル等の非芳香族複素環基等) が挙げられる。

R^1 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、例え

ば、ヒドロキシ、アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-6} アルコキシ）、ホルミル、アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピ

5 バロイルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル）、アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル）、カルボキシル、N-モノ低級アルキルカルバモイル（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイルなどの N-モノ C_{1-6} アルキル-カルバモイル）、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル（例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジイソプロピルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルなどの N,N-ジ C_{1-6} アルキル-カルバモイル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが挙げられ、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 3 個を置換可能な位置に有していてもよい。

10

15

R^1 としては、アリールが好ましく、特にフェニルが好ましい。

20 R^2 としては、アルキルが好ましく、特にエチルが好ましい。

R' で表される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。

R' で表される「置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ」の「アルキルスルホニルオキシ」としては、例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ等の C_{1-4} アルキルスルホニルオキシがあげられる。

25

R' で表される「置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等があげられる。

5 R' で表される「置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ」の「アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、フェニルスルホニルオキシ、1-ナフチルスルホニルオキシ、2-ナフチルスルホニルオキシ等の C_{6-10} アリールスルホニルオキシがあげられる。

10 R' で表される「置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよいアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル）等があげられる。

15 R' としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

化合物(V)の不斉還元反応において、本発明の遷移金属錯体の使用量は化合物(V)1モルに対し、約0.01ミリモルないし約1モル、好ましくは、約1ミリモルないし約10ミリモルである。

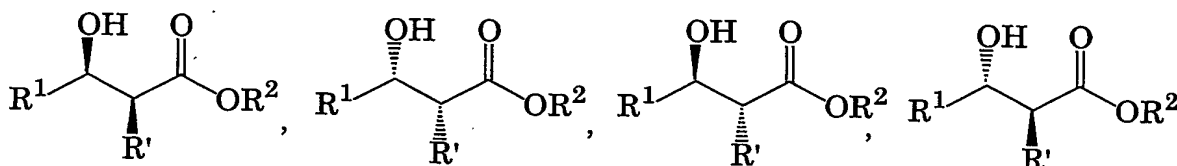
20 化合物(V)の不斉還元反応において、水素源としては、水素ガスを用いる。反応中の水素圧は約0.1MPaないし10MPa、好ましくは約0.8MPaから5MPaである。

25 化合物(V)の不斉還元反応は、溶媒中で行われる。用いられる溶媒としては、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等）、炭化水素系溶媒（例、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）、エステル系溶媒（例、酢酸エチル、酢酸イソプロピル）、ケトン系溶媒（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、スルホキシド系溶媒（例、ジメチルスルホキシド等）およびアミド系溶媒（例、N,N-ジメ

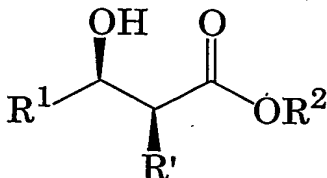
チルホルムアミド等)から選ばれる溶媒あるいはこれら二種以上の混合溶媒があげられる。なかでも、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等)、特にエタノールが好ましい。

化合物(V)の不斉還元反応における反応温度は、約0℃ないし約180℃、なかでも約20℃ないし約100℃で行うのが好ましい。

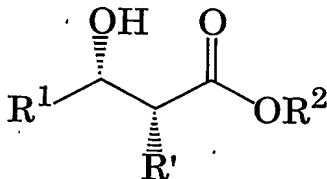
化合物(V)の不斉還元反応で得られる光学活性化合物(VI)とは、



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕の4種類の立体構造を有するが、特に



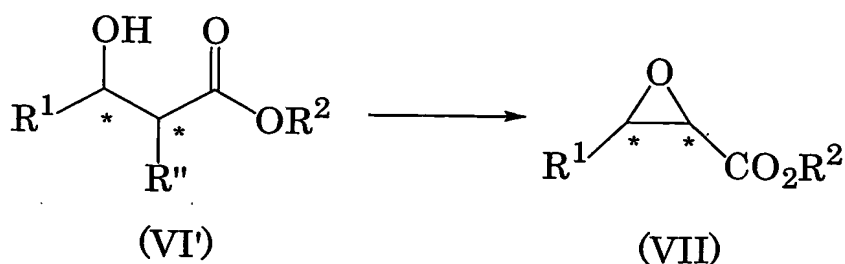
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕または、



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕である立体構造を有する化合物(syn体)を優先的に得ることができる。

また、化合物(V)の不斉還元反応は、同条件下で、本発明の遷移金属錯体以外の通常用いられる遷移金属錯体を用いて行うこともできる。本発明以外の遷移金属錯体としては、例えば、遷移金属がロジウム、ルテニウム、ニッケル、コバルトである遷移金属錯体があげられる。

化合物(VI)のうち、R'が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアールスルホニルである化合物(VI')は、さらに環化反応を行うことにより、医薬の合成中間体として有用な化合物(VII)を得ることができる。



〔式中、R' ' は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル、その他の各記号は前記と同意義である。〕

5 化合物(VI')の環化反応は、無機塩基の存在下、溶媒中で行う。

化合物(VI')の環化反応において用いられる無機塩基としては、例えば、アルカリ金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等)、アルカリ金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属のリン酸塩(例、リン酸三カリウム等)、アルカリ金属の重炭酸塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)等があげられる。なかでもアルカリ金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)が好ましい。

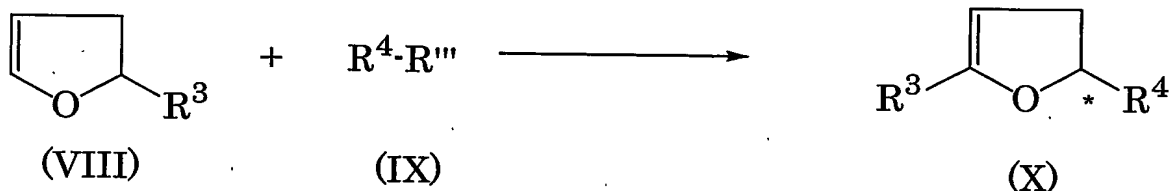
化合物(VI')の環化反応において、無機塩基の使用量は化合物(VI')1モルに対し、約1モルないし約10モル、好ましくは、約2モルないし約4モルである。

15 化合物(VI')の環化反応において、用いられる溶媒は、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等)、炭化水素系溶媒(例、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、エステル系溶媒(例、酢酸エチル、酢酸イソプロピル)、ケトン系溶媒(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド系溶媒(例、ジメチルスルホキシド等)、水およびアミド系溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)から選ばれる溶媒あるいはこれら二種以上の混合溶媒があげられる。なか

でも、スルホキシド系溶媒（例、ジメチルスルホキシド等）およびアミド系溶媒（例、N,N-ジメチルホルムアミド等）が好ましい。

化合物(VI')の環化反応における反応温度は、約-50℃ないし約180℃、なかでも約0℃ないし約100℃で行うのが好ましい。

5 2. Heck 反応



〔式中、R³は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル、R⁴は置換基を有していてもよいフェニル、R'''は脱離基を示す。〕

化合物(VIII)を本発明の遷移金属錯体の存在下、化合物(IX)と反応させることにより、医薬の合成中間体として有用な光学活性化合物(X)を得ることができる。

R³で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどのC₁₋₆アルコキシ）、ホルミル、アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル）、アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシ-カルボニル）、カルボキシル、N-モノ低級アルキルカルバモイル（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイルなどのN-モノC₁₋₆アルキル-カルバモイル）、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル（例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジイソプロピルカルバモイル、

N-エチル-N-メチルカルバモイルなどのN,N-ジC₁₋₆アルキル-カルバモイル) などから選ばれる1ないし3個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)があげられる。

5 R³としては、特に水素原子が好ましい。

R⁴で表される「置換基を有していてもよいフェニル」の置換基としては、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどのC₁₋₆アルコキシ)、ホルミル、アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル)、アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシ-カルボニル)、カルボキシル、N-モノ低級アルキルカルバモイル(例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイルなどのN-モノC₁₋₆アルキル-カルバモイル)、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル(例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジイソプロピルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルなどのN,N-ジC₁₋₆アルキル-カルバモイル)、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シアノなどがあげられ、置換基の数は1ないし3個である。

R⁴としては、無置換のフェニルが特に好ましい。

25 R' ' ' で表される「脱離基」としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ等があげられる。該「ハロゲン原子」、「置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ」

とは、前記の R' で表される「ハロゲン原子」、「置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ」と同様のものがあげられる。なかでも、ハロゲン原子を有していてもよいアルキルスルホニルオキシが好ましく、特にトリフルオロメチルスルホニルオキシが好ましい。

化合物(VIII)と化合物(IX)の Heck 反応は、通常、溶媒中で行われる。用いられる溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等)、炭化水素系溶媒(例、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、エステル系溶媒(例、酢酸エチル、酢酸イソプロピル)、ケトン系溶媒(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド系溶媒(例、ジメチルスルホキシド等)およびアミド系溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)から選ばれる溶媒あるいはこれら二種以上の混合溶媒があげられる。なかでも、炭化水素系溶媒(例、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)およびアミド系溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)が好ましい。さらに、エーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)が好ましい。

化合物(VIII)と化合物(IX)の Heck 反応において、本発明の遷移金属錯体の使用量は化合物(IX)1モルに対し、約0.01ミリモルないし約1モル、好ましくは、約0.01モルないし約0.1モルである。

化合物(VIII)と化合物(IX)の Heck 反応において、化合物(VIII)の使用量は化合物(IX)1モルに対し、約1モルないし約10モル、好ましくは、約3モルないし約5モルである。

化合物(VIII)と化合物(IX)の Heck 反応における反応温度は、約 0℃ないし約 180℃、なかでも約 30℃ないし約 110℃で行うのが好ましい。

また、上記の反応の他に、 α , β -不飽和エステルの不斉水素化（後述の実施例 1 など）、オレフィン、ケトンの不斉水素化等に本発明の遷移金属錯体を用いることができ、医薬の合成中間体として有用な光学活性体の製造を可能とした。

以下に実施例および参考例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本明細書中、室温は、10℃ないし 35℃を示す。なお、実施例の各物性の測定には次の機器を用いた。¹H 核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)：DPX300(ブルッカー社製)、内部基準物質：テトラメチルシラン。¹³C 核磁気共鳴スペクトル(¹³C-NMR)：DPX300(ブルッカー社製)、内部基準物質：CDCl₃。³¹P 核磁気共鳴スペクトル(³¹P-NMR)：DPX300(ブルッカー社製)、外部基準物質：85% H_3PO_4 水溶液。質量分析：JMS-700T(日本電子社製)。融点：530 (ビュッヒ社製)。

15

実施例

参考例 1

(S)-2, 2'-ビス (トリフルオロメタンスルホンイルオキシ) -1, 1'-ビナフチル

(S)-1, 1'-ビ-2-ナフトール(26.2 g, 91 mmol)のアセトニトリル(130 mL)溶液に、ピリジン(19.5 g, 2.7 当量)を室温に加えた。ついでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(64.2 g, 2.5 当量)を 5℃で加え、5℃ないし 10℃で 2 時間攪拌した。3℃で水(100 mL)を加え、ついで酢酸エチル(130 mL)を加えた後、室温で 30 分攪拌した。反応液を分液し、有機層を水(50 mL)で洗浄後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル(150 mL)および活性炭(0.25 g)を加え 60℃で 30 分攪拌した。活性炭をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物(48.9 g, 白色結晶)を得た。収率 97%

20

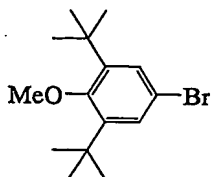
25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS) δ : 7.33 (d, 2H, J = 8.14 Hz), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J = 9.09 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.23 Hz), 8.16

(d, 2H, $J = 9.08$ Hz).

参考例 2

4-ブロモ-2,6-ジ-tert-ブチルアニソール

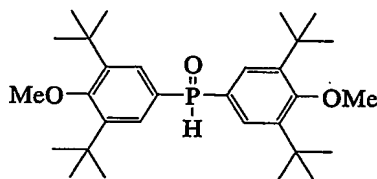


- 5 アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール(50 g, 0.175 mol) および炭酸カリウム(96.7 g, 4.0 当量)のアセトン(750 mL)溶液に硫酸ジメチル(38.6 g, 1.75 当量)を 22℃で加えた後、還流下で 13 時間攪拌した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル(150 mL)、水(100 mL)を加え、分液し、有機層を水(100 mL)、5%NaHCO₃水溶液(100 mL)、5%NaCl 水溶液(100 mL)で順次洗
- 10 浄した。ついで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、自然ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。表題化合物(56.1 g, 褐色オイル)を得た。収率 95.2%

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS) δ : 1.41 (s, 18H), 3.68 (s, 3H), 7.33 (s, 2H).

参考例 3

ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィンオキサイド



15

- アルゴン雰囲気下、マグネシウム(4.0 g, 0.95 当量)および少量のヨウ素の THF(50 mL)溶液を室温で 1 時間攪拌した。参考例 2 で合成した 4-ブロモ-2,6-ジ-tert-ブチルアニソール(52 g, 0.175 mol)を 46℃ないし 53℃で加えた後、5℃で 1 時間攪拌した。ついで 5℃で亜リン酸ジエチル(11.4 g, 0.52 当量)を加えた後、
- 20 5℃で 1 時間攪拌した。3℃で水(50 mL)を加え、ついでトルエン(50 mL)、6M-HCl(20 mL)を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を分液し、有機層を水(20 mL)、5%NaHCO₃水溶液(20 mL)、5%NaCl 水溶液(20 mL)で順次洗浄した。ついで有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、自然ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物(11.6 g, 薄黄白色結晶)を得た。収率 20.5%。融点 166.1℃。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1.38 (s, 36H), 3.68 (s, 6H), 7.49 (s, 2H),
5 7.54 (s, 2H), 8.01 (d, 1H, J = 474.4 Hz).

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85%³H₃PO₄) δ: 23.57 (dq, J = 474.1 Hz, 14.0 Hz).

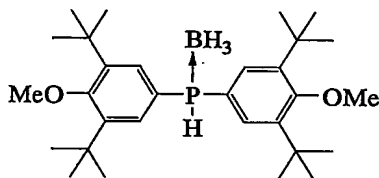
元素分析 C₃₀H₄₇O₃P として

計算値; C: 74.04, H: 9.73, P: 6.36.

実測値; C: 74.13, H: 9.93, P: 6.20.

10 参考例 4

ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィン-ボラン錯体



アルゴン雰囲気下、塩化セリウム(4.55 g, 3.0 当量)の THF (25 mL) 溶液を室温 (25℃) で 30 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0.72 g, 3.1 当量) を加えた
15 後、室温で 1 時間攪拌した。ついで 5℃ にて参考例 3 で合成したビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィンオキサイド (3.0 g, 6.16 mmol) および水素化リチウムアルミニウム (0.28 g, 1.2 当量) を順次加えた後、室温で 18 時間攪拌した。3℃ で水 (10 mL) を加え、ついでトルエン (30 mL)、6M-HCl (20 mL) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を分液し、水層をトルエン (30 mL) で抽出
20 した。合わせた有機層を 5%NaCl 水溶液 (20 mL) で順次洗浄した。ついで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、自然ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ 25 g, n-ヘキサン) で精製した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物 (1.18 g, 白色結晶) を得た。収率 39.6%。融点 134.7℃。

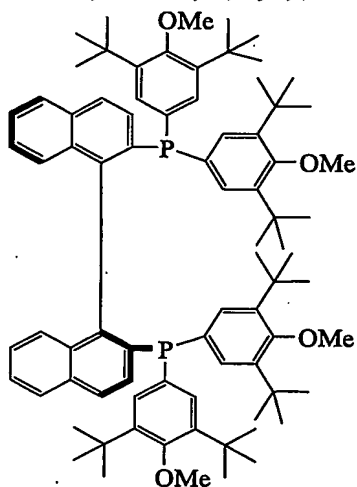
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0.37-1.08 (m, 3H), 1.39 (s, 36H), 3.69 (s, 6H), 6.23 (dq, 1H, J = 376.2 Hz, 6.78 Hz), 7.50 (d, 4H, J = 12.18 Hz).

25

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -3.33- -1.46 (m), -0.13-1.80 (m).

参考例 5

(S)-2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル



アルゴン雰囲気下、[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-エタン]ジクロロニッケル(48 mg, 0.1 当量)と参考例 1 で合成した (S)-2, 2'-ビス(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-1, 1'-ビナフチル(507 mg, 0.91 mmol) および 1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン(620 mg, 6.0 当量)の DMF 溶液(5 mL)に、参考例 4 で合成したビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィン-ボラン錯体(1.03 g, 2.3 当量)を室温で加えた後、室温で 30 分間攪拌した。ついで 110℃ で 153 時間攪拌した。

DMF を減圧留去し、残渣にメタノールを加えて、表題化合物(737 mg, 黄白色結晶)を得た。収率 69%。融点 129.5℃。旋光度: $[\alpha]_D = -232^\circ$ (25℃, $c = 1.0$, CHCl_3)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.21 (s, 36H), 1.24 (s, 36H), 3.58 (s, 6H), 3.64 (s, 6H), 6.64 (d, 2H, $J = 7.60$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 7.10$ Hz), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, $J = 6.91$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.02$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 33.34, 33.49, 36.96, 37.19, 65.44, 65.53, 126.64, 127.23, 128.76, 128.80, 128.92, 131.84, 132.95, 134.51, 144.02, 160.37, 161.31.

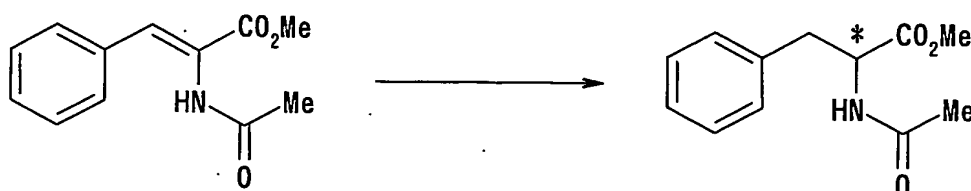
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -15.02 (s).

質量分析 (ESI-HR); 計算値; 1189.7332

実測値; 1189.7350 (M-H)

実施例 1

メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメートの不斉水素化

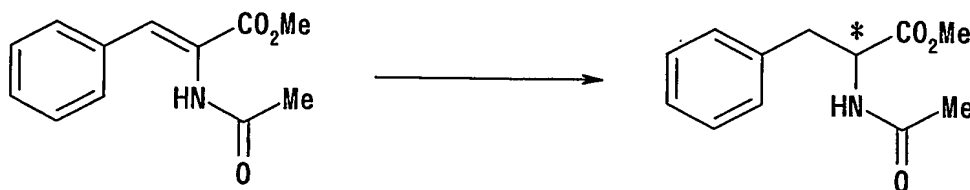


5

Rh(cod)₂OTf (4.27 mg, 0.0091 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に参考例 5 で合成した (S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ピナフチル (12.65 mg, 0.011 mmol) を加えた後、室温 (25℃) で 30 分間攪拌した。反応混合物の ³¹P-NMR を測定した。(³¹P-NMR (121 MHz, CD₃OD, 85% H₃PO₄)
 10 δ : 27.9(s), 29.1(s).) メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメート (0.10 g, 0.456 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に上記で調整した Rh 錯体溶液を加え、水素圧 1.0 MPa、25℃ で 24 時間水素化を行った。反応混合物を GC (カラム: CHIRASIL VAL, 0.25 mm \times 30 m) にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 91.43% ee (R) であった。

15 比較例 1

メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメートの不斉水素化



Rh(cod)₂OTf (4.27 mg, 0.0091 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に (S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (6.79 mg, 0.011 mmol) を加えた後、室温
 20 (25℃) で 30 分間攪拌した。メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメート (0.10 g, 0.456 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に上記で調整した Rh 錯体溶液を加え、水素圧 1.0 MPa、25℃ で 24 時間水素化を行った。反応混合物を GC (カラム: CHIRASIL

VAL、0.25mm×30 m) にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 15.33%ee(R)であった。

実施例 2

5 ジアセタト {(S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル} ルテニウム(II) の合成

アルゴン雰囲気下、ビス(η^6 -ベンゼン)-テトラ- μ -クロロ ニルテニウム(II) (100.0 mg, 0.200 mmol) 及び参考例 5 で合成した (S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル (453.1 mg, 0.380 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) を加えて 100°C で 10 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣に酢酸ナトリウム (640.4 mg, 7.80 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液を加えて、超音波を照射し 20 分間反応した。反応液にトルエン (3 mL) 及び水 (6 mL) を加え分液し、水層にトルエン (3 mL) を加え分液した。全ての有機層に水 (6 mL) を加え分液し、有機層の溶媒を留去した。残渣にトルエン (1 mL) 及びメタノール (6 mL) を加え、室温で 15 時間、4°C で 5 日間放置後、不溶物をろ過した。ろ液より表題化合物 (450 mg, 褐色粉末) を得た。収率 80%。

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, TMS) δ : 1.0 (s, 36H), 1.3 (s, 36H), 1.5 (s, 6H), 3.2 (s, 6H), 3.7 (s, 6H), 6.0 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.9 (t, 4H, J = 5.6 Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.6 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H)

20 ³¹P-NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 85% H₃PO₄) δ : 67.5 (s)

実施例 3

{[(S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル]ジクロロ ルテニウム(II)} (N,N-ジメチルホルムアミド)_n の合成

25 アルゴン雰囲気下、ビス(η^6 -ベンゼン)-テトラ- μ -クロロ ニルテニウム(II) (101.7 mg, 0.203 mmol) 及び参考例 5 で合成した (S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル (454.8 mg, 0.382 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) を加えて 100°C で 60 分間攪拌し

た。反応液の溶媒を留去し表題化合物 (469 mg, 赤褐色粉末) を得た。収率 80%。

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 56.8 (s); 70.1 (s)

実施例 4

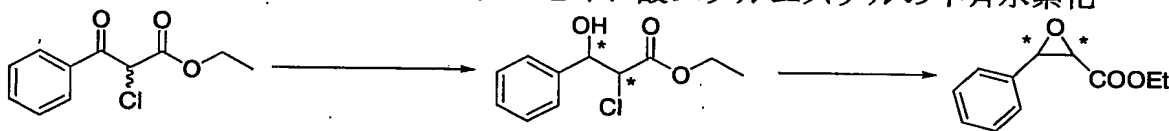
{(S)-2, 2'-ビス[ビス (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル} ジクロロ ルテニウム (II) の合成

アルゴン雰囲気下、実施例 2 で合成したジアセタト {(S)-2, 2'-ビス[ビス (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル} ルテニウム (II) (237 mg, 0.168 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に 5% 塩酸-メタノール (0.3 mL) 加えて、室温で 93 時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、表題化合物 (22mg, 褐色の粉末) を得た。収率 96%。

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 62.2 (s)。

実施例 5

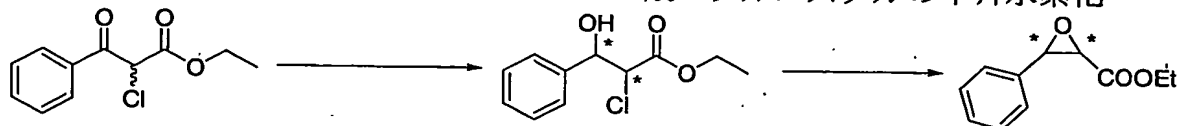
2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化



実施例 2 で合成したジアセタト {(S)-2, 2'-ビス[ビス (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル} ルテニウム (II) (30.1 mg, 0.021 mmol)、2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル (0.966 g, 4.261 mmol) のエタノール (9 mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃ で 17.5 時間水素化を行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、変換率 >99.9% であった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水 1.8%, 18 mL) 及び炭酸カリウム (1.79 g, 13.0 mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につき GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、光学純度 77.5%ee (2R, 3R), 82.7%de (cis) であった。

比較例 2

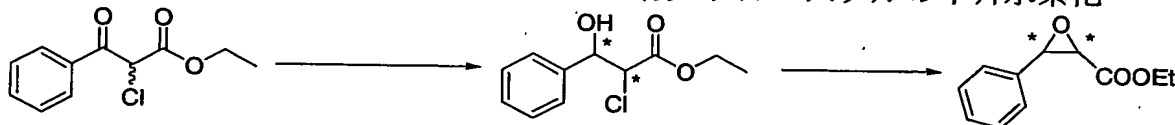
2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化



ジアセタト { (R)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ピナフチル } ル
 テニウム (II) (30.6 mg, 0.036 mmol)、2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピ
 5 オン酸エチルエステル (1.62 g, 7.17 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、水素
 圧 1 MPa、反応温度 80℃で 17.5 時間水素化を行った。反応混合物につき、GC
 (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定したところ、変換率 >99.9% であ
 った。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水
 1.8%, 30 mL) 及び炭酸カリウム (2.98 g, 21.56 mmol) を加え 6時間攪拌した。
 10 イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて抽出分液し、水層にイソ
 プロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、
 水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につき GC (カラム: α -DEX
 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、光学純度 3.9%ee (2R, 3R), 85.7%de(cis) であっ
 た。

15 実施例 6

2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化

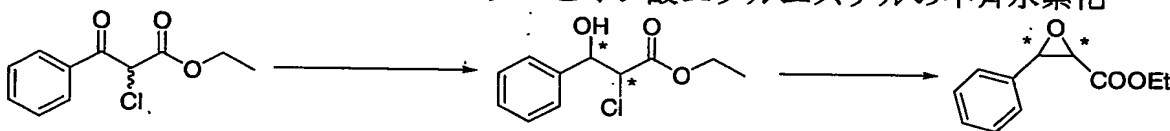


実施例 3 で合成した { [(S)-2, 2'-ビス [ビス (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシ
 フェニル) ホスフィノ] -1, 1'-ピナフチル] ジクロロ ルテニウム (II) } (N,N-ジメ
 20 チルホルムアミド)_n (50.5 mg, 0.036 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) に 2-クロロ
 -3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル (1.57 g, 6.928 mmol) のエ
 タノール溶液 (10 mL) を加え、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃で 16.5 時間水素化を
 行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測
 定し、変換率 >99.9% であった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジ
 25 メチルホルムアミド (含水 1.8%, 30 mL) 及び炭酸カリウム (2.90 g, 20.9 mmol)
 を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて

抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を1N 塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につきGC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、光学純度 79.4%ee (2R, 3R), 82.4%de(cis)であった。

5 比較例 3

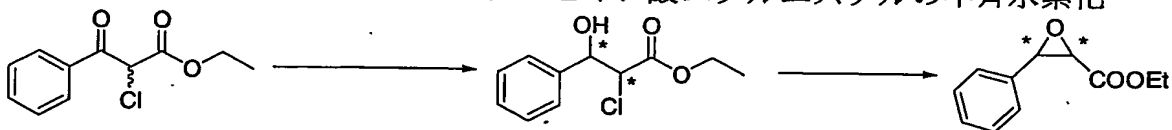
2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化



{[(R)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル]ジクロロ ルテニウム(II)} (N,N-ジメチルホルムアミド)_n (27.8 mg, 0.033 mmol) 及び 2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル (1.586 g, 6.998 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃で 16.5 時間水素化を行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、変換率 >99.9% であった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水 1.8%, 30 mL) 及び炭酸カリウム (2.95 g, 21.3 mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につき GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、光学純度 4.5%ee (2R, 3R), 87.7%de(cis) であった。

20 実施例 7

2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化

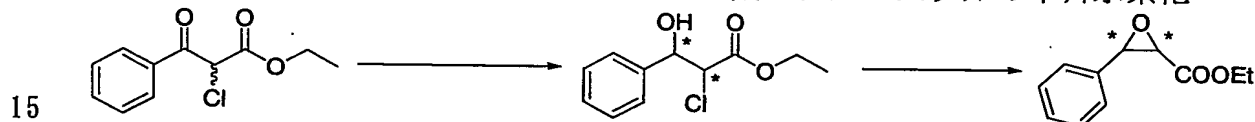


アルゴン雰囲気下、ジクロロ (η^2 , η^2 -1, 5-シクロオクタジエン) ルテニウム (II) (100.9 mg, 0.396 mmol) 及び 参考例 5 で合成した (S)-2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル (467.0 mg, 0.392 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.3 mL) を加え、135℃

で3時間攪拌還流した。反応液の溶媒を留去し、褐色の粉末 (440 mg) を得た。ここで得た褐色の粉末 (50.0 mg, 0.035 mmol) 及び 2-クロロ-3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル (1.61 g, 7.12 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃で 15 時間水素化を行った。この反応混合物につき、
 5 GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、変換率 86.5% であった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水 1.8%, 30 mL) 及び炭酸カリウム (2.93 g, 21.2 mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、
 10 水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につき GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、光学純度 85.1%ee (2R, 3R), 87.8%de (cis) であった。

比較例 4

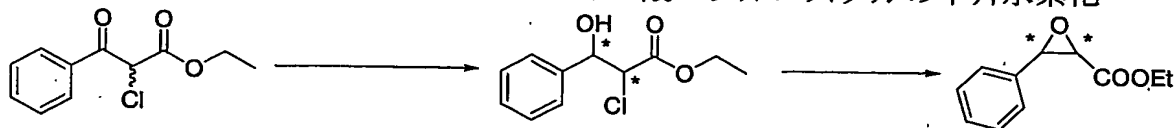
2-クロロ-3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルの不斉水素化



実施例 7 と同様の方法で合成したルテニウム-[(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル]錯体 (33.6 mg, 0.040 mmol) 及び 2-クロロ-3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル (1.64 g, 7.24 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃で 15 時間水素化を行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、変換率 >99.9% で
 20 あった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水 1.8%, 30 mL) 及び炭酸カリウム (3.02 g, 21.9 mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、
 25 水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。この有機層につき GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、光学純度 3.1%ee (2R, 3R), 86.6%de (cis) であった。

実施例 8

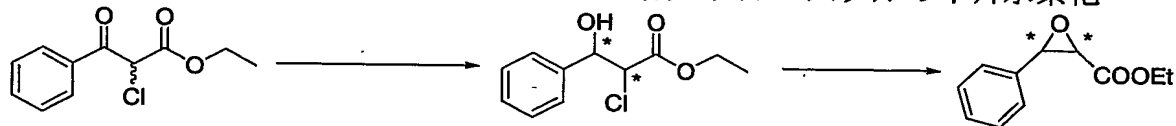
2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化



参考例 5 で合成した (S)-2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェ
 5 ニル) ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル (54.7 mg, 0.046 mmol)、(η^2, η^2 -1, 5-シ
 クロオクタジエン) ビス-(2-メチルアリル) ルテニウム(II) (12.8 mg, 0.040
 mmol) 及び 2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル (1.71 g,
 7.53 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反応温度 80℃で 14
 時間水素化を行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm
 10 \times 30 m) を測定し、変換率 4.6% であった。さらにこの反応混合液の溶媒を留去
 し、N,N-ジメチルホルムアミド(含水 1.8%, 18 mL) 及び炭酸カリウム(3.15 g, 22.8
 mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30 mL) 及び水 (30 mL) を加
 えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30 mL) を加えて再度抽出し、合
 わせた有機層を 1N 塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、水 (30 mL) で順次洗浄した。こ
 15 の有機層につき GC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30 m) を測定し、光学純度
 67.6%ee (2R, 3R), 69.1%de (cis) であった。

比較例 5

2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステルの不斉水素化

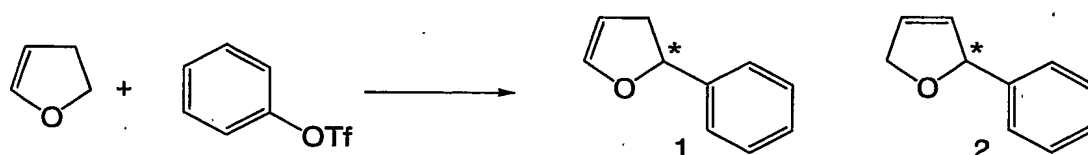


(R)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (30.3mg, 0.049mmol)、
 (η^2, η^2 -1, 5-シクロオクタジエン) ビス-(2-メチルアリル) ルテニウム(II)
 (13.6mg, 0.042mmol) 及び 2-クロロ-3-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチル
 エステル (1.71g, 7.543mmol) のエタノール (15mL) 溶液を、水素圧 1 MPa、反
 応温度 80℃で 14 時間水素化を行った。この反応混合物につき、GC (カラム: α -
 20 -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、変換率 >99.9% であった。さらにこの反応
 混合液の溶媒を留去し、N,N-ジメチルホルムアミド (含水 1.8%, 18mL) 及び炭酸

- カリウム (3.18g, 23.0mmol) を加え 6 時間攪拌した。イソプロピルエーテル (30mL) 及び水 (30mL) を加えて抽出分液し、水層にイソプロピルエーテル (30mL) を加えて再度抽出し、合わせた有機層を1N 塩酸 (30mL)、水 (30mL)、水 (30mL) で順次洗浄した。この有機層につきGC (カラム: α -DEX 120, 0.25 mm \times 30m) を測定し、光学純度 1.1%ee (2S, 3S), 84.9%de (cis) であった。

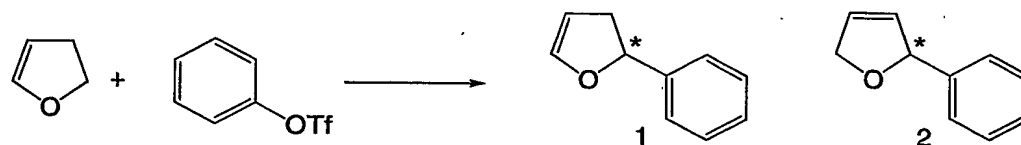
実施例 9

不斉Heck反応



- 酢酸パラジウム(II) (2.2 mg, 0.0099 mmol) の1,4-ジオキサン(2.5 mL)溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL, 11.46 mmol) および参考例 5 で合成した (S)-2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル(35.6 mg, 0.030 mmol)を加えた後、60℃で1時間攪拌した。反応混合物の³¹P-NMRを測定した。⁽³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85%³H₃PO₄) δ : 29.24-29.54 (m).) 2,3-ジヒドロフラン(0.19 mL, 2.50 mmol)、フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.079 mL, 0.488 mmol)を順次加え、105℃で24時間反応を行った。反応混合物をGC (カラム: CP-Chirasil-DEX CB, 0.32mm \times 25 m) にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 64.9%ee(S)、生成比(1/2) 33:1であった。

比較例 6



- 酢酸パラジウム(II) (2.2 mg, 0.0099 mmol) の1,4-ジオキサン(2.5 mL)溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL, 11.46 mmol) および (S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(18.6 mg, 0.030 mmol)を加えた後、60℃で1時間攪拌した。2,3-ジヒドロフラン(0.19 mL, 2.50 mmol)、フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.079 mL, 0.488 mmol)を順次加え、105℃で24時間反応を

行った。反応混合物をGC（カラム：CP-Chirasil-DEX CB、0.32 mm×25 m）にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 48.8%ee(S)、生成比(1/2) 6:1であった。

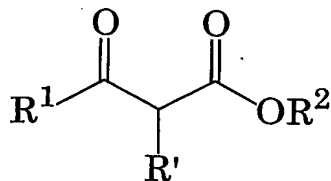
産業上の利用可能性

- 5 本発明の 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体を不斉反応（特に、不斉還元）に用いることにより、目的とする絶対配置の化合物を効率的に得ることができる。

請求の範囲

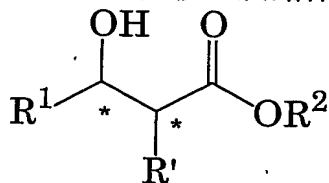
1. 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体。
2. 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケルまたは銅である請求項1記載の遷移金属錯体。
3. 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウムまたはニッケルである請求項1記載の遷移金属錯体。
4. 遷移金属がロジウムである請求項1記載の遷移金属錯体。
5. 遷移金属がルテニウムである請求項1記載の遷移金属錯体。
6. $\text{Ru}(\text{L})(\text{AcO})_2$ [L は 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、Ac はアセチルを示す。] で表される請求項1
7. $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2$ [L は 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを示す。] で表される請求項1記載の遷移金属錯体。
8. $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2(\text{dmf})_n$ [L は 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、dmf は N,N-ジメチルホルムアミドを示す。] で表される請求項1記載の遷移金属錯体。
9. $[\text{Rh}(\text{L})(\text{cod})]\text{OTf}$ [L は 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、cod は 1,5-シクロオクタジエン、Tf はトリフルオロメチルスルホニルを示す。] で表される請求項1記載の遷移金属錯体。

10. 式:



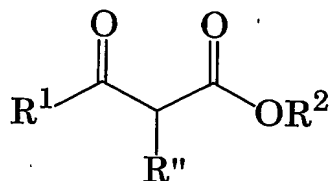
〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R' はハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニル、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位

子とする遷移金属錯体の存在下、還元反応を行うことを特徴とする、式：

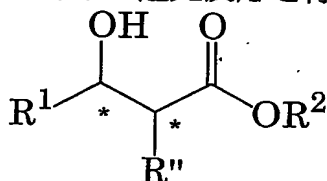


〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

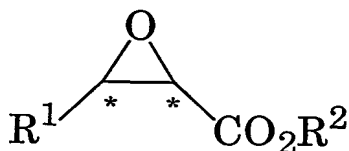
5 11. 式：



〔式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、R'は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を、遷移金属錯体の存在下、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ニトリル系溶媒、スルホキシド系溶媒およびアミド系溶媒から選ばれる溶媒中あるいはこれら二種以上の混合溶媒中で還元反応を行うことにより、式：

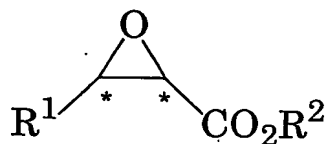


〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得、さらに無機塩基の存在下で環化反応を行うことを特徴とする式：



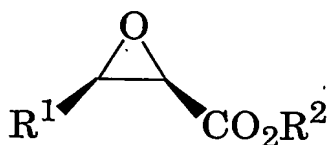
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

12. 式:

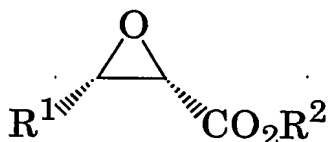


〔式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を、*は不斉炭素の位置

5 を示す。〕で表される化合物が



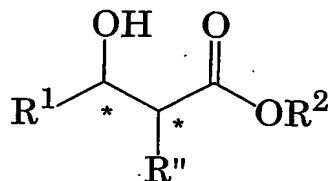
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕または



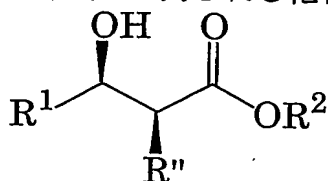
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される光学活性化合物である請求項

10 11記載の製造法。

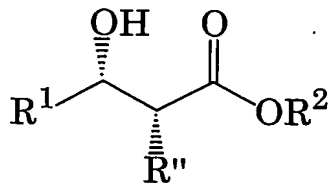
13. 式:



〔式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、R' 'は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を、*は不斉炭素の位置を示す。〕で表される化合物が、



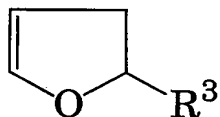
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕または、



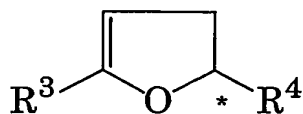
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される光学活性化合物である請求項 1 1 記載の製造法。

- 5 1 4. R' ' が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である請求項 1 1 記載の製造法。
- 1 5. 無機塩基がアルカリ金属の炭酸塩である請求項 1 1 記載の製造法。
- 1 6. 還元反応を行う溶媒がアルコール系溶媒である請求項 1 1 記載の製造法。
- 1 7. 遷移金属錯体が 2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体である請求項 1 1 記載の製造法。

1 8. 式：



- 15 〔式中、R³は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。〕で表される化合物またはその塩を、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体の存在下、式：R⁴-R' ' ' 〔式中、R⁴は置換基を有していてもよいフェニル、R' ' ' は脱離基を示す。〕で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式：



- 20 〔式中、*は不斉炭素の位置を示し、その他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07F9/50, 15/00, C07D301/26, 303/40, C07D307/28,
C07C231/18, 233/47//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07F9/50, 15/00, C07D301/26, 303/40, C07D307/28,
C07C231/18, 233/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 03/048174 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 June, 2003 (12.06.03), & JP 2003-231691 A	1-9 10-18
A	EP 1254885 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 06 November, 2002 (06.11.02), & WO 01/58843 A1 & US 2003/45727 A1	1-18
A	JP 2002-363160 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 18 December, 2002 (18.12.02), (Family: none)	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 February, 2004 (26.02.04)

Date of mailing of the international search report
16 March, 2004 (16.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/15536

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07F9/50, 15/00, C07D301/26, 303/40,
C07D307/28, C07C231/18, 233/47 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07F9/50, 15/00, C07D301/26, 303/40,
C07D307/28, C07C231/18, 233/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P A	WO 03/048174 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003. 06. 12 & JP 2003-231691 A	1-9 10-18
A	EP 1254885 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha) 2002. 11. 06 & WO 01/58843 A1 & US 2003/45727 A1	1-18
A	JP 2002-363160 A (住友化学工業株式会社) 2002. 12. 18 (ファミリーなし)	1-18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 02. 2004

国際調査報告の発送日

13. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443